

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대해 과민증이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 탈수: GLP-1 수용체 효능제의 사용은 탈수를 유발할 수 있는 위장관 약물이상반응과 관련이 있을 수 있으며, 이는 드물게 신 기능을 악화시킬 수 있다. 환자들에게 위장관계 부작용과 관련된 탈수의 잠재적 위험에 대해 알려주어야 하고, 환자들은 체액 감소 (fluid depletion)를 피하기 위한 예방 조치를 해야 한다.

2) 급성 췌장염: GLP-1 수용체 효능제의 사용으로 급성 췌장염이 관찰되었다. 환자들에게 급성 췌장염의 특징적인 증상에 대해 알려주어야 한다. 만약 췌장염이 의심되면 이 약의 투여를 중단시켜야 하며, 급성 췌장염이 확진되면 이 약을 재투여하지 않는다. 췌장염 병력이 있는 환자에게는 주의를 기울여야 한다. 급성 췌장염의 다른 증상 및 징후가 없는 경우, 췌장 효소의 증가만으로는 급성 췌장염을 예측할 수 없다.

3) 제2형 당뇨병 환자: 이 약은 인슐린 대용으로 당뇨병 환자에게 사용되어서는 안 된다. 이 약은 다른 GLP-1 수용체 효능제와 병용하여 사용할 수 없다. 이것은 평가되지 않았으며 과량 투여와 관련된 이상 반응의 위험을 증가시킬 수 있다고 판단된다.

4) 제2형 당뇨병 환자에서의 저혈당: 인슐린과 설폰닐우레아는 저혈당을 유발하는 것으로 알려져 있다. 설폰닐우레아 또는 인슐린과 병용하여 이 약을 투여하는 환자는 저혈당 위험이 증가할 수 있다. GLP-1 수용체 효능제로 치료를 시작할 때 설폰닐우레아 또는 인슐린을 감량하여 저혈당 위험을 낮출 수 있다. 인슐린 치료를 받는 환자에 이 약을 병용 투여하는 것은 평가되지 않았다.

5) 제2형 당뇨병 환자에서의 당뇨병성 망막병증: 이 약을 사용한 당뇨병성 망막병증 환자에서, 당뇨병성 망막병증 합병증의 발병 위험이 증가된 것으로 관찰되었다 (3. 이상사례 항 참조). 혈당 조절의 빠른 개선은 당뇨병성 망막병증의 일시적 악화와 관련이 있으나, 다른 메커니즘을 배제할 수는 없다. 이 약을 사용하는 당뇨병성 망막병증 환자는 면밀히 모니터링해야 하고 임상 지침에 따라 치료해야 한다. 조절되지 않거나 잠재적으로 불안정한 당뇨병성 망막병증이 있는 제2형 당뇨병 환자에게 이 약을 사용한 경험은 없다. 이러한 환자들에게 이 약을 사용한 치료는 권장되지 않는다.

6) 연구되지 않은 인구집단

이 약은 다음 환자에 대하여 안전성 및 유효성이 조사되지 않았다.

- 체중 관리를 위해 다른 제품을 투여받는 환자
- 제1형 당뇨병 환자
- 중증의 신 기능 장애가 있는 환자 (7. 특수환자군에 대한 투여 항 참조)
- 중증의 간 장애가 있는 환자 (7. 특수환자군에 대한 투여 항 참조)
- New York Heart Association (NYHA) class IV의 울혈성심부전 환자

이러한 환자에게는 투여를 권장하지 않는다.

이 약은 다음 환자에 대하여 사용 경험이 제한적이다.

- 85세 이상 환자 (7. 특수환자군에 대한 투여 항 참조)
- 경증 또는 중등증의 간 장애가 있는 환자 (7. 특수환자군에 대한 투여 항 참조)
- 염증성 장질환이 있는 환자
- 당뇨병성 위부전마비 환자

이러한 환자에게는 신중히 투여한다.

3. 이상사례

1) 성인 대상 임상시험에서의 약물이상반응

① 안전성 프로파일 요약

4건의 제3a상 임상시험에서, 이 약에 노출된 성인 환자 수는 2,650명이다. 임상시험 기간은 68주였다. 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 오심, 설사, 변비 및 구토를 포함한 위장관계 이상이었다.

② 약물이상반응 목록 표

표 3은 성인 대상 임상시험 및 시판 후 보고에서 확인된 약물이상반응을 나열하였다. 빈도는 제3a상 임상시험 pooled data에 근거한다.

이 약과 연관된 약물이상반응을 기관계 분류 및 빈도에 따라 제시하였다. 빈도에 대한 정의는 다음과 같다: 매우 흔하게 ($\geq 1/10$); 흔하게 ($\geq 1/100$ 및 $< 1/10$); 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000$ 및 $< 1/100$); 드물게 ($\geq 1/10,000$ 및 $< 1/1,000$); 매우 드물게 ($< 1/10,000$); 알려지지 않음 (가용한 자료로부터 추정할 수 없음).

표 3. 성인 대상 임상시험 및 시판 후 보고에서의 약물이상반응 빈도

MedDRA 기관계 대분류	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	드물게	매우 드물게	알려지지 않음
각종 면역계 장애				아나필락시스 반응		
대사 및 영양 장애		제2형 당뇨병 환자에서의 저혈당증 ^a				
각종 신경계 장애	두통 ^b	어지러움 ^b 미각이상 ^{b,c} 이상 감각 ^a				
각종 눈 장애		제2형 당뇨병 환자에서의 당뇨병성 망막병증 ^a			비동맥 전방 허혈성 시신경병증 ^a	
각종 심장 장애			저혈압 기립성 저혈압 심박수 증가 ^{a,c}			
각종 위장관 장애	구토 ^{a,b} 설사 ^{a,b} 변비 ^{a,b}	위염 ^{b,c} 위식도 역류성 질환 ^b 소화불량 ^b 트림 ^b		급성 췌장염 ^a 위 배출 지연		장 폐쇄

	오심 ^{a,b} 복통 ^{b,c}	위장관내 가 스참 ^b 복부 팽창 ^b				
간담도 장애		담석증 ^a				
피부 및 피하 조직 장애		모발 손실 ^a		혈관부종		
전신 장애 및 투여 부위 병 태	피로 ^{b,c}	주사 부위 반 응 ^c				
임상 검사			아밀라아제 증가 ^c 리파아제 증 가 ^c			
a) 아래 3) 특정 약물이상반응에 대한 기술 항 참조 b) 주로 용량 증량 기간에 관찰됨 c) 그룹화된 대표 용어						

2) 청소년 대상 임상시험에서의 약물이상반응

이 약은 12세 이상의 청소년 비만 환자 201명을 대상으로 한 68주, 이중 눈가림, 무작위배정, 평행군, 위약-대조, 다기관 임상시험에서 평가되었다 (12. 전문가를 위한 정보 참조).

표 4는 12세 이상의 청소년 환자를 대상으로 한 시험에서 이 약을 투여받은 청소년 환자의 3% 이상에서 보고되었으며 위약보다 이 약 군에서 더 빈번하게 보고된 약물이상반응을 나타낸다.

표 4. 12세 이상 청소년 대상 임상시험에서의 약물이상반응

	이 약 (n=133), %	위약 (n=67), %
오심	42	18
구토	36	10
설사	22	19
두통	17	16
복통	15	6
비인두염	12	10
어지러움	8	3
위장염	7	3
변비	6	2
위 식도 역류 질환	4	2
부비동염	4	2
요로 감염	4	2
인대 염좌	4	2
불안	4	2
모발 손실	4	0
담석증	4	0

트림	4	0
인플루엔자	3	0
발진	3	0
두드러기	3	0

12세 이상 청소년 환자에서 이 약 치료 시의 약물이상반응은 성인에서 보고된 것과 유사했다. 이 약을 투여받은 12세 이상 청소년 환자는 이 약을 투여받은 성인 환자에 비해 담석증, 담낭염, 저혈압, 발진 및 두드러기의 발생률이 높았다.

68주 간의 치료 후, 성장 또는 사춘기 발달에 대한 영향은 없었다.

3) 특정 약물이상반응에 대한 기술

① 위장관 약물이상반응

성인 임상 시험에서 68주의 임상시험 기간 동안, 이 약으로 치료할 때 오심은 43.9% (위약의 경우 16.1%)의 환자에서 나타났고, 설사는 29.7% (위약의 경우 15.9%), 구토는 24.5% (위약의 경우 6.3%)의 환자에서 나타났다. 대부분의 사례는 경증에서 중등증이었고, 지속기간이 짧았다. 변비는 이 약으로 치료한 환자의 24.2% (위약의 경우 11.1%)에서 나타났으며 경증에서 중등증이었고, 더 긴 지속기간을 보였다. 지속기간의 중앙값은 이 약으로 치료한 환자에서 오심 8일, 구토 2일, 설사 3일, 변비 47일이었다.

청소년 임상 시험에서 이 약 투여 환자의 62% 및 위약 투여 환자의 42%에서 위장관 약물이상반응이 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 반응은 오심 42% (위약의 경우 18%), 구토 36% (위약의 경우 10%) 및 설사 22% (위약의 경우 19%)였다. 이 약을 투여받은 청소년 환자에서 위약보다 높은 빈도로 발생한 기타 위장관 관련 반응은 복통, 변비, 트림, 위 식도 역류 질환, 소화 불량 및 고창이었다.

중등증 신 기능 장애 ($30 \text{ mL/min/1.73m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$)가 있는 환자의 경우 이 약 투여 시 위장관 부작용을 더 많이 경험할 수도 있다.

위장관 사례로 투여를 중단한 성인 환자는 4.3%였다. 청소년 임상 시험에서 이 약 투여 환자의 2.3% 및 위약 투여 환자의 1.5%가 위장관 약물이상반응으로 인해 투여를 중단했다.

② 급성 췌장염

제3a상 임상시험에서 보고된 급성 췌장염으로 판단된 빈도는 이 약의 경우 0.2%, 위약의 경우 0.1% 미만이었다.

③ 급성 담석 질환/담석증

성인 임상 시험에서 담석증은 1.6% 보고되었으며 이 약으로 치료한 환자의 0.6%에서 담낭염으로 이어졌다. 담석증과 담낭염은 위약을 투여 받은 환자에서 각각 1.1%와 0.3% 보고되었다. 12세 이상 청소년 환자에서의 임상 시험에서 담석증은 이 약 투여 환자의 3.8% 및 위약 투여 환자의 0%에서 보고되었다. 담낭염은 이 약 투여 환자의 0.8% 및 위약 투여 환자의 0%에서 보고되었다.

④ 모발 손실

모발 손실은 이 약으로 치료한 환자의 2.5%, 위약을 투여 받은 환자의 1.0%로 보고되었다. 해당 사례는 주로 경증이었으며 환자의 대부분은 투여를 지속하는 동안 회복되었다. 모발 손실은 큰 체중 감소 (20% 이상)를 보인 환자에서 더 빈번하게 보고되었다.

⑤ 심박수 증가

성인의 제3a상 임상시험에서 이 약으로 치료한 환자에서 심박수는 베이스라인 평균 72회/분 (bpm)에서 평균 3회/분 (bpm) 증가했다. 투여 기간 동안 어느 시점에라도 맥박수가 베이스라인 대비 10bpm 이상 증가한 시험 대상자의 비율은 이 약 투여군에서는 67.0%인데 비해 위약군에서는 50.1%였다. 베이스라인 심박수가 정상인 12세 이상 청소년 환자를 대상으로 한 임상 시험에서, 위약 대비 이 약을 투여받은 환자에서 최대 심박수 변화가 20 bpm 이상인 비율이 더 높았다 (이 약 투여군 54%, 위약군 39%).

⑥ 면역원성

단백질 또는 펩타이드를 함유하는 의약품의 잠재적 면역원성 특성에 따라, 이 약으로 치료 후 환자에서 항체가 생길 수 있다. 베이스라인 이후 어느 시점이라도 항 세마글루티드 항체에 대해 양성을 나타낸 환자의 비율은 낮았으며 (2.9%), 시험 종료시점에서 항 세마글루티드 중화항체 또는 내인성 GLP-1에 중화 효과를 나타내는 항 세마글루티드 항체를 가진 환자는 없었다. 치료 기간 동안, 이 약의 높은 농도는 분석의 민감도를 낮출 수 있으므로 위음성의 위험을 배제할 수 없다. 그러나 치료 중 및 치료 후 양성인 시험대상자에서 항체는 일시적으로 존재했으며 유효성 및 안전성에 명백한 영향을 미치지 않았다.

⑦ 저혈당증

제2형 당뇨병 환자에서의 저혈당증

STEP 2에서, 임상적으로 유의한 저혈당증은 위약 투여군에서는 2.5% (환자 년 당 0.03건), 이 약 투여군에서는 6.2% (환자 년 당 0.1건)에서 관찰되었다. 이 약으로 치료할 때 저혈당증은 설포닐우레아의 병용 여부와 관계없이 관찰되었다. 설포닐우레아를 병용하지 않은 시험대상자에서 1건 (시험대상자의 0.2%, 환자 년 당 0.002건)의 사례가 중증으로 보고되었다. 이 약을 설포닐우레아와 병용 투여 시 저혈당증의 위험이 증가했다.

제2형 당뇨병이 없는 환자에서의 저혈당증

제2형 당뇨병이 없는 성인 환자에게 GLP-1 수용체 효능제를 투여했을 때 저혈당 에피소드가 보고되었다. 제2형 당뇨병이 없는 성인 환자를 대상으로 한 이 약의 임상시험에서는 체계적인 수집체계 내에서 저혈당을 수집 또는 보고하지 않았다.

제2형 당뇨병이 없는 성인 환자를 대상으로 한 심혈관계 결과 시험에서, 중대한 저혈당증이 이 약 투여군에서 3건, 위약 투여군에서 1건 보고되었다. 저혈당증의 위험 인자인 비만 수술 이력이 있는 환자에서 중대한 저혈당 증은 이 약 투여군 (2.3%, 2/87)에서 위약 투여군 (0%, 0/97)보다 더 많이 발생하였다.

⑧ 제2형 당뇨병 환자에서의 당뇨병성 망막병증

2년간의 임상시험에서 심혈관계 위험이 높고, 당뇨병 유병기간이 길고, 혈당이 잘 조절되지 않는 3,297명의 제2형 당뇨병 환자에서 세마글루티드 0.5 mg 및 1 mg과 위약을 비교하여 조사하였다. 이 시험에서, 당뇨병성 망막병증 합병증으로 판정된 사례가 세마글루티드 (3.0%)로 치료한 환자에서 위약 (1.8%)으로 치료한 환자보다 더 많이 발생하였다. 이는 인슐린을 투여하고 당뇨병성 망막병증이 있는 환자에서 관찰되었다. 투여군 간의 차이는 초기에 나타났으며, 시험 기간 중 지속되었다. STEP 2에서, 망막 장애는 이 약 2.4 mg으로 치료한 환자의 6.9%, 이 약 1 mg로 치료한 환자의 6.2%, 위약으로 치료한 환자의 4.2%로 보고되었다. 대다수는 당뇨병성 망막병증 (각각 4.0%, 2.7%, 2.7%) 및 비증식성 망막병증 (각각 0.7%, 0%, 0%)으로 보고되었다.

⑨ 골절

성인에 대한 심혈관계 결과 시험에서 여성 환자 (이 약 1.0% (24/2448) vs. 위약 0.2% (5/2424))와 75세 이상 환자 (이 약 2.4% (17/703) vs. 위약 0.6% (4/663))의 경우, 위약 투여군보다 이 약 투여군에서 고관절 및 골반 골절이 더 많이 보고되었다.

⑩ 요결석증

심혈관계 결과 시험에서, 이 약 투여 환자의 1.2% 및 위약 투여 환자의 0.8%에서 요결석증이 보고되었으며, 중대한 약물이상반응은 이 약 투여군 (이 약 0.6% vs. 위약 0.4%)에서 더 빈번하게 보고되었다

⑪ 임상 검사치 이상

간 효소

성인에 대한 심혈관계 결과 시험에서, 정상 상한치 대비 3배 이상의 총 빌리루빈 증가는 이 약 투여 환자의 0.3% (30/8585), 위약 투여 환자의 0.2% (14/8579)에서 보고되었다.

⑫ 이상 감각

지각 이상, 피부 통증, 민감성 피부, 이상 감각 및 피부 작열감 등 피부 감각 변화의 임상 증상과 관련된 사례가 이 약 투여 환자의 2.1% 및 위약 투여 환자의 1.2%에서 보고되었다. 사례의 중증도는 경증에서 중등증이었고, 대부분의 환자가 치료를 지속하는 중에 회복되었다.

⑬ 비동맥 전방 허혈성 시신경 병증

여러 대규모 역학 연구 결과는 제2형 당뇨병 성인 환자에서의 세마글루티드 노출이 비동맥 전방 허혈성 시신경 병증 발생의 상대 위험도를 약 2배 증가시키는 것과 관련이 있음을 시사한다. 이는 치료 10,000 인년당 약 1건의 추가 발생에 해당한다.

4. 일반적 주의

- 1) 전신 마취 또는 깊은 진정과 관련한 흡인: GLP-1 수용체 효능제를 투여 받는 환자 중 전신 마취 또는 깊은 진정 상태를 겪는 환자들에서 폐 흡인 사례가 보고되었다. 따라서 전신 마취 또는 깊은 진정 시술을 시행하기 전, 위 배출 지연 (3. 이상사례 항 참조)으로 인해 위 잔류물 관련 위험이 증가하는 것을 고려해야 한다.
- 2) 자살 행동 및 자살 생각: 비만 또는 과체중의 치료를 위한 다른 의약품의 임상시험에서 자살 행동 및 자살 생각이 보고되었다. 만성 체중 관리 목적으로 이 약을 투여받는 환자의 우울증, 자살 충동이나 행동 그리고/또는 기분이나 행동의 비정상적인 변화가 발견되거나 악화되는지 모니터링이 필요하다. 자살 생각이나 자살 행동을 경험한 환자에게는 이 약의 사용을 중단해야 한다. 자살 행동이나 적극적인 자살 생각의 이력이 있는 환자에게는 이 약을 사용해서는 안 된다.
- 3) 비동맥 전방 허혈성 시신경 병증 : 역학 연구 자료는 세마글루티드 치료 중 비동맥 전방 허혈성 시신경 병증 위험이 증가할 수 있음을 시사한다. 이 약 투여 시작 후 비동맥 전방 허혈성 시신경 병증의 발생 시기는 확인되지 않았다. 갑작스러운 시력 상실이 발생한 경우 안과 검사를 실시해야 하며, 비동맥 전방 허혈성 시신경 병증으로 확인된 경우 세마글루티드 치료를 중단해야 한다(3. 이상사례 항 참조).

5. 상호작용

- 1) 이 약은 위배출시간을 지연시켜, 병용하는 경구용 의약품의 흡수에 잠재적으로 영향을 미칠 수 있다. 세마글루티드 2.4 mg에서 위배출율에 대한 임상적으로 관련된 영향은 관찰되지 않았으며, 이는 내약성 효과 때문인 것으로 보인다. 신속한 위장관계 흡수를 요구하는 다른 경구용 의품을 투여 받는 환자에 이 약을 사용할 때 주의 기울여야 한다.

2) 아세트아미노펜

표준 식단 시험에서 아세트아미노펜의 약동학으로 평가할 때, 이 약은 위배출율을 지연시킨다. 이 약 1 mg과 병용할 때 아세트아미노펜의 AUC_{0-60분} 및 C_{max}는 각각 27% 및 23% 감소했다. 아세트아미노펜의 총 노출 (AUC_{0-5시간})에는 영향이 없었다. 세마글루티드 투여 시 아세트아미노펜에 대한 임상적으로 관련된 영향은 관찰되지 않았다. 이 약과 병용 시 아세트아미노펜의 용량조절은 필요하지 않다.

3) 경구 피임제

이 약과 경구 피임제 복합제 (0.03 mg 에티닐에스트라디올/0.15 mg 레보노르게스트렐)를 병용하였을 때, 이 약은 에티닐에스트라디올과 레보노르게스트렐의 전반적인 노출을 임상적으로 관련있는 정도까지 변화시키지 않았기 때문에, 경구 피임제의 효과를 감소시킬 것으로 예측되지 않는다. 에티닐에스트라디올의 노출에는 영향이 없었으며, 레보노르게스트렐의 항정상태 (steady state) 노출은 20% 증가한 것으로 관찰됐다. C_{max}는 두 성분 중 어떤 성분도 영향이 없었다.

4) 아토르바스타틴

이 약은 아토르바스타틴 단회 (40 mg) 투여 이후 아토르바스타틴의 전반적인 노출을 변화시키지 않았다. 아토르바스타틴의 C_{max}는 38% 감소했다. 이는 임상적으로 관련성이 없을 것으로 평가되었다.

5) 디곡신

이 약은 디곡신의 단회 (0.5 mg) 투여 이후 디곡신의 전반적인 노출 또는 C_{max}를 변화시키지 않았다.

6) 메트포르민

이 약은 3.5일에 걸친 1일 2회 메트포르민 500 mg 투여 이후 메트포르민의 전반적인 노출 또는 C_{max}를 변화시키지 않았다.

7) 와파린 및 다른 쿠마린계 유도체

이 약은 와파린의 단위 (25 mg) 투여 이후 R- 및 S-와파린의 전반적인 노출 또는 C_{max} 를 변화시키지 않았으며, 국제 표준화 비율 (INR, International Normalised Ratio)로 측정된 와파린의 약력학적 효과는 임상적으로 유의미한 영향을 받지 않았다. 그러나, 아세노쿠마롤과 세마글루티드를 병용하는 동안 INR의 감소 사례가 보고되었다. 와파린 또는 다른 쿠마린계 유도체를 투여하고 있는 환자에서 이 약 치료를 시작할 때, INR을 빈번하게 모니터링하는 것이 권장된다.

8) 소아

상호작용에 대한 연구는 성인에서만 수행되었다.

6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 가임기여성

가임여성은 이 약 투여 시 피임하는 것을 권장한다 (5. 상호작용 항 참조).

2) 임부

동물시험에서 생식독성을 나타냈다 (12. 전문가를 위한 정보 항 참조). 임부에서 이 약의 사용에 대한 자료는 제한적이다. 따라서 이 약은 임신 기간 동안 사용해서는 안 된다. 환자가 임신을 원하거나 임신한 경우, 이 약의 투여를 중단해야 한다. 이 약은 반감기가 길기 때문에 임신 계획 최소 2개월 전에 중단해야 한다 (12. 전문가를 위한 정보 항 참조).

3) 수유부

수유중인 랫드에서 세마글루티드는 유즙으로 분비되었다. 수유중인 아이에 대한 위험성을 배제할 수 없으므로, 이 약은 수유중인 경우 투여해서는 안 된다.

4) 수태능

세마글루티드가 인간의 수태능에 미치는 영향은 알려져 있지 않다. 이 약은 랫드에서 수컷 수태능에 영향을 미치지 않았다. 암컷 랫드에서 모체 체중 감소를 유발하는 용량 투여 시 발정기 기간 증가 및 약간의 배란 횟수 감소가 관찰되었다 (12. 전문가를 위한 정보 항 참조).

7. 특수환자군에 대한 투여

1) 고령자 (65세 이상)

연령에 따른 용량 조절은 필요하지 않다.

체중 관리에 대한 이 약의 임상시험에서, 이 약을 투여 받은 환자 중 233명 (9%)이 65-75세였고, 23명 (1%)이 75세 이상이었다 (12. 전문가를 위한 정보 항 참조). 심혈관계 결과 시험에서, 이 약을 투여 받은 환자 중 2,656명 (30%)이 65-75세였고, 703명 (8%)이 75세 이상이었다 (12. 전문가를 위한 정보 항 참조). 65세 이상의 환자와 65세 미만의 성인 환자 간에 전반적인 유효성의 차이는 관찰되지 않았다. 심혈관계 결과 시험에서 75세 이상의 환자에서 고관절 및 골반 골절은 이 약 투여군에서 위약 투여군에 비해 더 많이 보고되었다. 전반적으로 75세 이상의 환자 (이 약 및 위약 투여군)에서 75세 미만의 성인 환자에 비해 중대한 약물이상반응이 더 많이 보고되었다 (사용상의 주의사항 3. 이상사례 항 참조).

2) 신 기능 장애 환자

경증 또는 중등증의 신 기능 장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 신 기능 장애 환자에서의 이 약의 치료 경험은 제한적이다. 말기 신장 질환 (end-stage renal disease)을 포함한 중증의 신 기능 장애 환자

($eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$)에 대한 투여는 권장되지 않는다. (사용상의 주의사항 12. 전문가를 위한 정보 항 참조)

3) 간 장애 환자

경증 또는 중등증의 간 장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간 장애 환자에서의 이 약의 치료 경험은 제한적이다. 중증의 간 장애 환자에 대한 사용은 권장되지 않으며, 경증 또는 중등증의 간 장애 환자에게는 주의하여 투여해야 한다. (사용상의 주의사항 12. 전문가를 위한 정보 항 참조)

4) 소아

12세 이상의 청소년 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.

제2형 당뇨병이 있는 청소년 환자에서 비만 치료를 위해 이 약을 투여했을 때, 성인에서 보고된 것과 유사하게 저혈당의 위험이 증가하는지를 평가하기 위한 자료는 충분하지 않다. 환자들에게 저혈당의 위험을 알리고 저혈당의 징후 및 증상에 대해 교육해야 한다. 제2형 당뇨병이 있는 12세 이상 청소년 환자에서 이 약 투여 시작 전과 투여 중 혈당을 모니터링해야 한다. 제2형 당뇨병이 있는 청소년 환자에서 이 약 투여 시작 시, 저혈당의 위험을 감소시키기 위해 함께 투여하는 인슐린 분비 촉진제(예, 설폰닐우레아) 또는 인슐린의 용량을 감량하는 것을 고려해야 한다 (2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 항 참조).

12세 미만의 어린이 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 운전 및 기계조작 능력에의 영향

운전 또는 기계조작에 대한 이 약의 영향은 없거나, 무시할 만하다. 그러나 주로 용량 증량기간 동안 어지러움을 경험할 수 있다. 어지러움이 발생하면 운전 또는 기계조작을 주의하여야 한다.

제2형 당뇨병 환자

이 약을 설폰닐우레아 또는 인슐린과 병용하는 경우, 운전 및 기계조작 시 저혈당을 방지하는 예방 조치를 취하도록 환자에게 조언해야 한다 (2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 항 참조).

9. 과량투여시의 처치

이 약의 과량 투여는 탈수를 유발할 수 있는 위장관 장애와 관련될 수 있다. 과량 투여한 경우 환자의 임상 징후를 관찰하고 적절한 보조적 치료를 시작해야 한다.

10. 적용상의 주의

1) 적합성 시험 없이 이 약을 다른 의약품과 혼합해서는 안 된다.

2) 이 약은 무색의 투명한 용액이 아닐 경우 사용해서는 안 된다.

3) 만약 얼었을 경우 사용해서는 안 된다.

4) 이 프리필드펜은 제품에 표시된 용량으로 투여해야 하며, 각 프리필드펜에는 해당 용량의 4회 투여분이 포함되어 있다. 매 투여 시, 용량 설정 다이얼을 돌려 펜의 용량 지시 눈금이 제품에 표시된 용량을 정확히 가리키는 지 확인해야 한다.

5) 매 주사 후 주사침을 폐기하고, 주사침을 부착하지 않은 상태로 프리필드펜을 보관하도록 환자에게 조언해야 한다. 이를 통해 주사침 막힘, 오염, 감염, 누액 및 부정확한 용량 투여를 방지할 수 있다.

6) 각 프리필드펜은 한 사람에게만 사용해야 한다.

7) 이 약 (프리필드펜)은 길이 8 mm 이하, 30 G~32 G의 1회용 주사침으로 투여할 수 있으며, 노보파인플러스 또는 노보파인 1회용 멸균주사침과 함께 사용하도록 고안되었다.

8) 이 약의 투여를 시작하기 전 환자들은 의료인으로부터 자가 투여를 위한 적절한 주사 기술에 대해 교육을 받아야 한다. 이러한 교육은 부적절한 주사 부위, 주사침 찔림, 불완전한 투여와 같은 투약 실수의 위험성을 줄여 줄 수 있다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.
- 3) 처음 사용하기 전: 냉장보관 (2℃-8℃)한다. 냉각제로부터 멀리 보관한다. 얼지 않도록 해야 한다.
- 4) 처음 개봉 후: 처음 개봉 후 이 약은 최대 6주 동안 보관할 수 있다. 30℃ 이하 또는 냉장보관 (2℃-8℃) 한다. 빛으로부터 보호하기 위해 프리필드펜 뚜껑을 닫아서 보관한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

① 작용기전

이 약은 인간 GLP-1에 대해 94% 서열 상동성을 갖는 GLP-1 유사체이다. 이 약은 천연 GLP-1의 표적인 GLP-1 수용체에 선택적으로 결합하고 활성화시키는 GLP-1 수용체 효능제로서 작용한다.

GLP-1은 식욕 및 칼로리 섭취의 생리적 조절인자이며, GLP-1 수용체는 식욕 조절에 관여하는 뇌의 여러 영역에 존재한다.

동물 시험에서 이 약은 GLP-1 수용체를 통해 뇌에 작용하는 것으로 나타난다. 이 약은 시상하부와 뇌간에서 음식물 섭취 항상성 조절에 관여하는 뇌 영역에 직접적인 영향을 미친다. 이 약은 중격, 시상 및 편도체를 포함한 뇌 영역에서 직간접적 효과를 통해 쾌락 보상 체계에 영향을 미칠 수 있다.

임상시험에서 이 약은 열량 섭취를 줄이고 포만감, 팽만감을 높이고 섭식 조절을 증가시켜 배고픔 및 갈망의 빈도 및 강도를 낮추는 것으로 나타난다. 또한 이 약은 고지방 음식에 대한 선호도를 낮춘다.

이 약은 칼로리 섭취, 식욕, 보상 및 음식 선택을 조절하는 실행 기능과 함께 항상성 및 쾌락적 기여를 조율한다.

또한 임상시험에서 이 약은 혈당이 높을 때 인슐린 분비를 자극하고 글루카곤 분비를 낮추어 포도당 의존적인 방식으로 혈당을 낮추는 것으로 나타났다. 또한 혈당 감소의 기전은 식후 초기 단계에서 위 배출이 약간 지연되는 것을 포함한다. 저혈당증 동안, 이 약은 글루카곤 분비를 손상시키지 않고 인슐린 분비를 감소시킨다.

GLP-1 수용체는 심장, 혈관계, 면역계 및 신장에서도 발현된다. 임상시험에서 이 약은 혈장 지질에 유익한 영향을 미치고, 수축기 혈압을 낮추며 염증을 줄여주었다. 또한 동물 시험에서 이 약은 죽상경화증의 발생을 억제시키고 심혈관계에 항염증 작용을 하는 것으로 나타났다.

심혈관계 위험 감소에 대한 이 약의 작용 기전은 다양한 요인에 의한 것으로 보이며, 그 중 일부는 잘 알려진 심혈관계 위험 요인들에 대한 영향 (혈압 감소, 지질 프로파일 개선, hsCRP 감소로 정의되는 항염증 효과, 체중 감소 및 HbA1c에 의해 정의되는 포도당 대사 개선) 및 이 약의 추가적인 직접적 효과에 기인한다. 심혈관계 위험 감소에 대한 이 약의 작용 기전은 명확하게 확립되지 않았다.

② 약력학적 정보

식욕, 열량 섭취 및 음식 선택

이 약은 포만감 및 팽만감을 증가시켜 식욕을 감소시키는 동시에 배고픔과 음식 섭취를 줄인다. 제1상 임상시험에서, 20주간의 투여 후, 이 약은 임의의 식사 동안 열량 섭취가 위약 대비 35% 더 낮았다. 이는 식이 조절 개선, 음식 갈망 감소 및 고지방 음식에 대한 상대적 선호도 감소로 뒷받침되었다. STEP 5에서는 Control of Eating Questionnaire (CoEQ)을 이용하여 음식에 대한 갈망을 추가적으로 평가하였다. 104주차에서 갈망의 조절과 짠 음식에 대한 갈망 모두에서 추정 치료 차이 (estimated treatment difference)는 이 약에 유의하게 유리했으나, 단 음식에 대한 갈망에 대해서는 명확한 효과가 없었다.

공복 및 식후 지질

이 약 1 mg은 위약 대비 공복 중성지방 및 초저밀도 지질단백질 (VLDL) 농도를 각각 12% 및 21%까지 감소시켰다. 고지방 식사에 대한 식후 중성지방 및 VLDL 반응은 40%가 넘게 감소하였다.

2) 약동학적 정보

천연 GLP-1에 비해, 이 약은 반감기가 약 1주일로 길어, 주 1회 피하 투여에 적합하다. 긴 작용 시간의 주요 기전은 알부민 결합이며, 이로 인해 신장 청소율이 감소하고 대사로 인한 분해로부터 보호된다. 또한, 이 약은 DPP-4 효소에 의한 분해에 대해 안정화되어 있다.

① 흡수

이 약의 유지 용량을 피하 주사 투여한 후 세마글루티드의 평균 항정 상태 농도는 제3a상 임상시험 데이터를 기반으로 과체중 (BMI 27kg/m^2 이상 30kg/m^2 미만) 또는 비만 (BMI 30kg/m^2 이상)인 환자에서 약 75nmol/L 였으며, 여기서 환자의 90%가 51nmol/L 에서 110nmol/L 사이의 평균 농도를 보였다. 이 약의 항정 상태 노출은 0.25mg 에서 2.4mg 까지 주 1회 용량에 비례적으로 증가했다. 항정 상태 노출은 68주까지 평가된 바와 같이 시간이 지남에 따라 안정적이었다. 이 약을 복부, 허벅지 또는 상완에 피하 투여한 경우, 유사한 노출이 달성되었다. 이 약의 피하 투여 시 절대 생체이용률은 89%였다.

② 분포

과체중 및 비만 환자에 피하 투여 후 이 약의 평균 분포 용적은 약 12.4L 였다. 이 약은 혈장 알부민에 광범위하게 결합했다 (>99%).

③ 대사/생체 내 변환

배설되기 전, 이 약은 펩티드 골격의 단백질 분해 절단 및 지방산 결사슬의 순차적 베타 산화를 통해 광범위하게 대사된다. 네프릴리신 (NEP)이 이 약의 활성 대사 효소 중 하나로 확인되었다.

④ 배설

이 약 관련 물질의 주요 배설 경로는 소변 및 대변을 통하는 것이다. 흡수된 용량의 약 3%가 온전한 세마글루티드로서 소변을 통해 배설되었다. 과체중 (BMI 27kg/m^2 이상 30kg/m^2 미만) 또는 비만 (BMI 30kg/m^2 이상) 환자의 세마글루티드 청소율은 약 0.05L/h 였다. 소실 반감기가 약 1주이므로 세마글루티드는 2.4mg 의 마지막 투여 후 약 7주 동안 순환 혈액 중에 존재할 것이다.

⑤ 특수 집단

고령자

18-86세 환자가 포함된 제3상 임상시험에서 얻은 자료에 근거할 때, 연령은 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

성별, 인종 및 민족

제3상 임상시험에서 얻은 자료에 근거하여 성별, 인종 (백인, 흑인 또는 미국계 흑인, 아시아인), 및 민족 (히스패닉 또는 라틴계, 비-히스패닉 또는 비-라틴계)은 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

체중

체중은 이 약의 노출에 영향을 미친다. 체중이 높을수록 더 낮은 노출과 관련이 있었다; 개인 간 체중 차이가 20%인 경우, 이는 약 18%의 노출 차이를 유발할 것이다. 이 약의 매주 1회 2.4mg 용량은 임상 시험에서 노출 반응에 대해 평가된 $54.4\text{--}245.6\text{kg}$ 의 체중 범위에 걸쳐 적절한 전신 노출을 제공하였다.

신 기능 장애

신 기능 장애는 이 약의 약동학에 임상적으로 유관한 영향을 미치지 않았다. 이는 이 약 0.5mg 을 단회 투여한 신 기능이 정상인 환자들과 비교하여 신 기능 장애 정도가 다양한 환자들 (경증, 중등증, 중증 또는 투석 중인 환자)에서 관찰되었다. 이는 또한 제3a상 임상시험에서 얻은 자료에 근거하여 과체중 (BMI가 27kg/m^2 이상 30kg/m^2 미만) 또는 비만 (BMI 30kg/m^2 이상)과 경증에서 중등증 신 기능 장애가 있는 환자들에서 관찰되었다.

간 장애

간 장애는 이 약의 노출에 어떠한 영향도 미치지 않았다. 이 약 0.5 mg을 단위 투여한 시험에서 간 기능이 정상인 환자와 비교하여 다양한 정도 (경증, 중등증, 중증)의 간 장애가 있는 환자들에서 이 약의 약동학을 평가했다.

당뇨병 전단계 및 당뇨병

당뇨병 전단계와 당뇨병은 제3상 임상시험 자료에 근거하여 세마글루티드의 노출에 임상적으로 유관한 영향이 없었다.

면역원성

이 약으로 치료할 때 항 세마글루티드 항체의 발생은 드물게 발생했으며 (3. 이상사례 항 참조), 항체형성 반응은 세마글루티드의 약동학에 영향을 미치지 않는 것으로 보인다.

소아

이 약의 약동학적 특성은 비만 또는 과체중이면서 최소 한 가지 이상의 체중 관련 동반 질환이 있는 12세 이상 18세 미만 청소년 환자 (124 명, 체중 61.6-211.9 kg)를 대상으로 한 임상 시험에서 평가되었다. 청소년에서 이 약에 대한 노출은 비만 또는 과체중인 성인과 유사했다.

3) 임상시험 정보

① 성인에서의 체중 관리

칼로리 섭취 감소 및 신체 활동 증가를 병행했을 때 체중 관리를 위한 이 약의 유효성과 안전성은 4건의 68주, 이중 눈가림, 무작위 배정, 위약 대조군, 제3a상 임상시험에서 평가되었다 (STEP 1-4). 총 4,684명의 성인 환자 (2,652 명이 이 약 치료에 무작위 배정됨)가 임상시험에 포함되었다.

이 약으로의 치료는 비만 ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) 또는 과체중 ($BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$ 이상 30 kg/m^2 미만) 및 최소 한 가지 이상의 체중 관련 동반 질환이 있는 환자에서 위약에 비해 우월하고 임상적으로 유의미한 지속적인 체중 감소를 나타냈다. 또한 임상시험 전반에서, 위약 대비 이 약에서 더 높은 비율의 환자가 5% 이상, 10% 이상, 15% 이상 및 20% 이상의 체중 감소를 달성했다. 체중 감소는 오심, 구토 또는 설사와 같은 위장관계 증상의 여부와 관계없이 나타났다.

또한 이 약으로 치료할 때 위약 대비 허리둘레, 수축기 혈압 및 신체 기능에서 통계적으로 유의한 개선을 보였다.

유효성은 연령, 성별, 인종, 민족, 베이스라인 체중, BMI, 제2형 당뇨병의 유무 및 신장 기능 수준에 관계없이 입증되었다. 유효성의 변동은 모든 하위군 내에 존재했다. 여성과 제2형 당뇨병이 없는 환자 및 베이스라인 체중이 낮은 환자 대비 높은 환자에서 상대적으로 더 큰 체중 감소가 관찰되었다.

STEP 1: 체중 관리

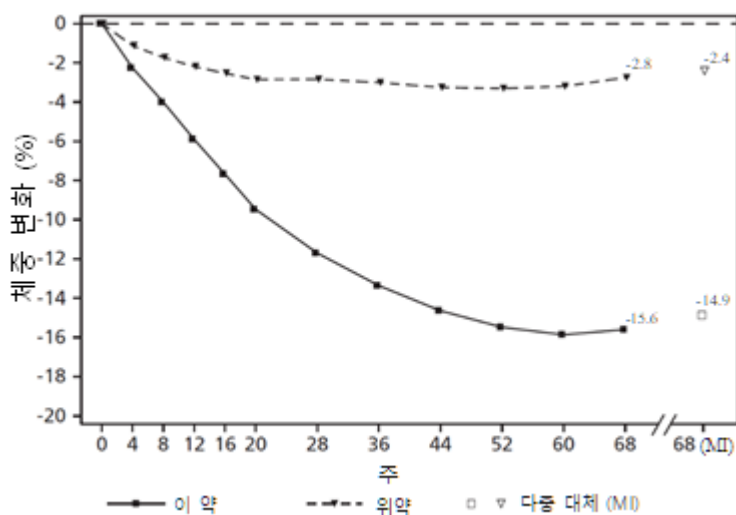
68주 이중 눈가림 시험에서, 비만 ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) 또는 과체중 ($BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$ 이상 30 kg/m^2 미만)이면서 한 가지 이상의 체중 관련 동반 질환이 있는 1,961명의 환자가 이 약 또는 위약에 무작위 배정되었다. 모든 환자는 전체 임상시험 기간 동안 칼로리 저감 식이요법을 하고, 신체 활동을 늘렸다.

체중 감소는 초기에 나타났으며 전체 임상시험 기간 동안 계속되었다. 치료 종료 시 (68주), 체중 감소는 위약에 비해 우월하고 임상적으로 유의미했다 (표 5 및 그림 1). 또한 이 약의 경우 위약 대비 더 높은 비율의 환자가 5% 이상, 10% 이상, 15% 이상 및 20% 이상의 체중 감소를 달성했다 (표 5). 베이스라인에서 당뇨병 전 단계인 환자 중, 이 약의 경우 위약 대비 더 높은 비율의 환자가 치료 종료 시 정상 혈당 상태를 보였다 (84.1% 대 47.8%).

표 5. STEP 1: 68주차에서의 결과

	이 약	위약
전체 분석군 (N)	1,306	655

체중		
베이스라인 (kg)	105.4	105.2
베이스라인 대비 변화 (%) ^{1,2}	-14.9	-2.4
위약과의 차이 (%) ¹ [95% CI]	-12.4 [-13.4; -11.5]*	-
베이스라인 대비 변화 (kg)	-15.3	-2.6
위약과의 차이 (kg) ¹ [95% CI]	-12.7 [-13.7; -11.7]	-
5% 이상 체중 감소를 달성한 환자 (%) ³	83.5*	31.1
10% 이상 체중 감소를 달성한 환자 (%) ³	66.1*	12.0
15% 이상 체중 감소를 달성한 환자 (%) ³	47.9*	4.8
허리둘레 (cm)		
베이스라인	114.6	114.8
베이스라인 대비 변화 ¹	-13.5	-4.1
위약과의 차이 ¹ [95% CI]	-9.4 [-10.3; -8.5]*	-
수축기 혈압 (mmHg)		
베이스라인	126	127
베이스라인 대비 변화 ¹	-6.2	-1.1
위약과의 차이 ¹ [95% CI]	-5.1 [-6.3; -3.9]*	-
* 우월성을 위한 $p < 0.0001$ (양측 비보정). ¹ 무작위 배정된 치료의 중단이나 다른 항비만 약물 개시 또는 비만 수술과 관계없이 모든 자료를 근거로 다중 대체법을 이용한 ANCOVA 모델을 사용하여 추정. ² 시험 기간 동안, 이 약 2.4 mg 및 위약에 무작위 배정된 환자 중 각각 17.1% 및 22.4%가 무작위 배정된 치료를 영구 중단했다. 모든 무작위 배정 환자가 치료를 유지했고 추가 항비만 요법을 받지 않았다고 가정할 때, 첫 중단까지의 모든 관찰을 포함하여 반복 측정 혼합 모델을 기반으로 체중에 대해 무작위 배정에서 68주차까지 추정된 변화는 이 약 2.4 mg 및 위약에 대해 각각 -16.9% 및 -2.4%였다. ³ 일차 분석과 동일한 대체 절차를 기반으로 이항 회귀 분석 모델에서 추정.		



각 예정된 방문을 완료한 환자에 대해 관찰된 값 및 회수 중도탈락자로부터의 다중 대체 (RD-MI) 추정값

그림 1. STEP 1: 베이스라인부터 68주차까지 체중의 평균 변화 (%)

STEP 2: 제2형 당뇨병 환자에서의 체중 관리

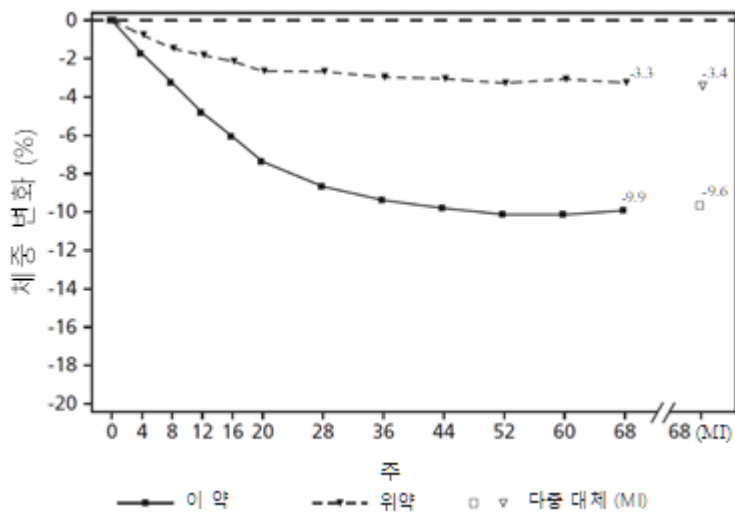
68주 이중 눈가림 임상시험에서, 과체중 또는 비만 ($\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) 및 제2형 당뇨병 환자 1,210명이 주 1회 이 약 2.4 mg, 이 약 1 mg 또는 위약에 무작위 배정되었다. 임상시험에 포함된 환자들은 충분히 조절되지 않는 당뇨병 ($\text{HbA}_{1c} 7\sim 10\%$)을 가지고 있었고, 식이요법과 운동 단독요법 또는 1~3개의 경구용 항당뇨병 약물 중 하나로 치료되었다. 모든 환자는 전체 임상시험 기간 동안 칼로리 저감 식이요법을 하고, 신체 활동을 늘렸다.

68주 동안 이 약을 투여한 결과, 체중 및 HbA_{1c} 에서 위약 대비 우월하고 임상적으로 유의미한 감소를 보였다 (표 6 및 그림 2).

표 6. STEP 2: 68주차에서의 결과

	이 약	위약
전체 분석군 (N)	404	403
체중		
베이스라인 (kg)	99.9	100.5
베이스라인 대비 변화 (%) ^{1,2}	-9.6	-3.4
위약과의 차이 (%) ¹ [95% CI]	-6.2 [-7.3; -5.2]*	-
베이스라인 대비 변화 (kg)	-9.7	-3.5
위약과의 차이 (kg) ¹ [95% CI]	-6.1 [-7.2; -5.0]	-
5% 이상 체중 감소를 달성한 환자 (%) ³	67.4*	30.2
10% 이상 체중 감소를 달성한 환자 (%) ³	44.5*	10.2
15% 이상 체중 감소를 달성한 환자 (%) ³	25.0*	4.3
허리둘레 (cm)		
베이스라인	114.5	115.5
베이스라인 대비 변화 ¹	-9.4	-4.5
위약과의 차이 ¹ [95% CI]	-4.9 [-6.0; -3.8]*	-
수축기 혈압 (mmHg)		
베이스라인	130	130
베이스라인 대비 변화 ¹	-3.9	-0.5
위약과의 차이 ¹ [95% CI]	-3.4 [-5.6; -1.3]**	-
HbA_{1c} (mmol/mol (%))		
베이스라인	65.3 (8.1)	65.3 (8.1)
베이스라인 대비 변화 ¹	-17.5 (-1.6)	-4.1 (-0.4)

위약과의 차이 ¹ [95% CI]	-13.5 [-15.5; -11.4] (-1.2 [-1.4; -1.1])*	- -
* 우월성을 위한 p<0.0001 (양측 비보정); **우월성을 위한 p<0.05 (양측 비보정)		
¹ 무작위 배정된 치료의 중단이나 다른 항비만 약물 개시 또는 비만 수술과 관계없이 모든 자료를 근거로 다중 대체법을 이용한 ANCOVA 모델을 사용하여 추정.		
² 시험 기간 동안, 이 약 2.4 mg 및 위약에 무작위 배정된 환자 중 각각 11.6% 및 13.9%가 무작위 배정된 치료를 영구 중단했다. 모든 무작위 배정 환자가 치료를 유지했고 추가 항비만 요법을 받지 않았다고 가정할 때, 첫 중단까지의 모든 관찰을 포함하여 반복 측정 혼합 모델을 기반으로 체중에 대해 무작위 배정에서 68주차까지 추정된 변화는 이 약 2.4 mg 및 위약에 대해 각각 -10.6% 및 -3.1%였다.		
³ 일차 분석과 동일한 대체 절차를 기반으로 이항 회귀 분석 모델에서 추정.		



각 예정된 방문을 완료한 환자에 대해 관찰된 값 및 회수 중도탈락자로부터의 다중 대체 (RD-MI) 추정값

그림 2. STEP 2: 베이스라인부터 68주차까지 체중의 평균 변화 (%)

STEP 3: 집중 행동 요법을 이용한 체중 관리

68주 이중 눈가림 시험에서, 비만 (BMI 30 kg/m^2 이상) 또는 과체중 (BMI 27 kg/m^2 이상 30 kg/m^2 미만)이면서 한 가지 이상의 체중 관련 동반질환이 있는 611명의 환자가 이 약 또는 위약에 무작위 배정되었다. 임상시험 기간 동안, 모든 환자는 매우 제한적인 식이요법, 신체 활동 증가, 행동 상담으로 구성된 집중 행동 요법 (intensive behavioural therapy, IBT)를 받았다.

68주 동안 이 약 치료 및 집중 행동 요법 결과, 체중에서 위약 대비 우월하고 임상적으로 유의미한 감소를 보였다 (표 7).

표 7. STEP 3: 68주차에서의 결과

	이 약	위약
전체 분석군 (N)	407	204
체중		
베이스라인 (kg)	106.9	103.7
베이스라인 대비 변화 (%) ^{1,2}	-16.0	-5.7
위약과의 차이 (%) ¹ [95% CI]	-10.3 [-12.0; -8.6]*	-
베이스라인 대비 변화 (kg)	-16.8	-6.2

위약과의 차이 (kg) ¹ [95% CI]	-10.6 [-12.5; -8.8]	-
5% 이상 체중 감소를 달성한 환자 (%) ³	84.8*	47.8
10% 이상 체중 감소를 달성한 환자 (%) ³	73.0*	27.1
15% 이상 체중 감소를 달성한 환자 (%) ³	53.5*	13.2
허리둘레 (cm)		
베이스라인	113.6	111.8
베이스라인 대비 변화 ¹	-14.6	-6.3
위약과의 차이 ¹ [95% CI]	-8.3 [-10.1; -6.6]*	-
수축기 혈압 (mmHg)		
베이스라인	124	124
베이스라인 대비 변화 ¹	-5.6	-1.6
위약과의 차이 ¹ [95% CI]	-3.9 [-6.4; -1.5]*	
* 우월성을 위한 $p < 0.005$ (양측 비보정) ¹ 무작위 치료의 중단이나 다른 항비만 약물 개시 또는 비만 수술과 관계없이 모든 자료를 근거로 다중 대체법을 이용한 ANCOVA 모델을 사용하여 추정. ² 시험 기간 동안, 이 약 2.4 mg 및 위약에 무작위 배정된 환자 중 각각 16.7% 및 18.6%가 무작위 배정된 치료를 영구 중단했다. 모든 무작위 배정 환자가 치료를 유지했고 추가 항비만 요법을 받지 않았다고 가정할 때, 첫 중단까지의 모든 관찰을 포함하여 반복 측정 혼합 모델을 기반으로 체중에 대해 무작위 배정에서 68주차까지 추정된 변화는 이 약 2.4 mg 및 위약에 대해 각각 -17.6% 및 -5.0%였다. ³ 일차 분석과 동일한 대체 절차를 기반으로 이항 회귀 분석 모델에서 추정.		

STEP 4: 지속적인 체중 관리

68주 이중 눈가림 시험에서, 비만 (BMI 30 kg/m^2 이상) 또는 과체중 (BMI 27 kg/m^2 이상 30 kg/m^2 미만)이면서 적어도 한 가지 이상의 체중 관련 동반질환이 있는 902명의 환자가 임상시험에 포함되었다. 모든 환자는 전체 임상시험 기간 동안 칼로리 저감 식이요법을 하였고, 신체 활동을 늘렸다. 0주차부터 20주차까지 (도입), 모든 환자가 이 약으로 치료받았다. 20주차 (베이스라인)에서 2.4 mg의 유지 용량에 도달한 환자는 투여를 지속하거나 위약으로 전환하도록 무작위 배정되었다. 0주차 (도입 기간 시작)에 환자들의 평균 체중은 107.2 kg 이었고 평균 BMI는 38.4 kg/m^2 였다.

20주차 (베이스라인)에서 2.4 mg의 유지 용량에 도달하고 48주동안 (20주차~68주차) 이 약 투여를 지속한 환자는 지속적으로 체중이 감소했으며 위약으로 전환한 환자에 비해 체중에서 우월하고 임상적으로 유의미한 감소를 보였다 (표 8 및 그림 3). 20주차 (베이스라인)에서 위약으로 전환한 환자의 경우 체중이 20주차부터 68주차까지 꾸준히 증가했다. 그럼에도 불구하고 관찰된 평균 체중은 도입 기간 시작 시점 (0주차)보다 68주차에 더 낮았다 (그림 3). 0주차 (도입)부터 68주차 (투여 종료)까지 이 약으로 치료받은 환자의 87.8%가 5% 이상, 78.0%가 10% 이상, 62.2%가 15% 이상, 38.6%가 20% 이상의 체중 감소를 보이며 체중에서 평균 변화 17.4%를 달성했다.

표 8. STEP 4: 20주차에서 68주차까지의 결과

	이 약	위약
--	-----	----

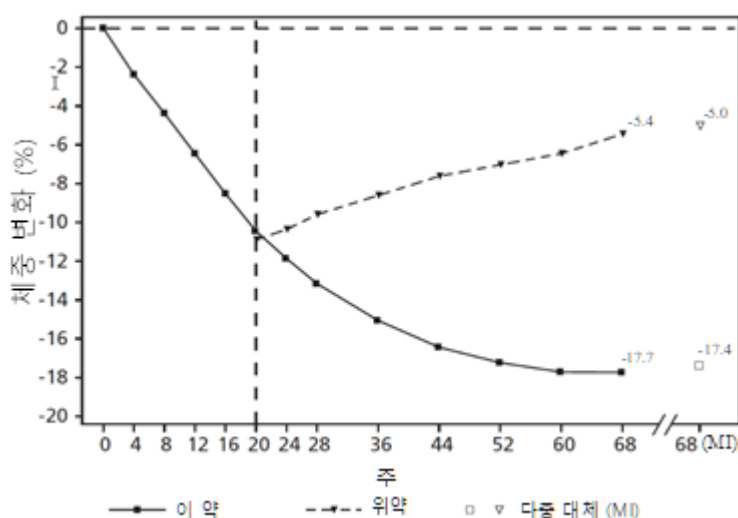
전체 분석군 (N)	535	268
체중		
베이스라인 (kg) ¹	96.5	95.4
베이스라인 대비 변화 (%) ^{1,2,3}	-7.9	6.9
위약과의 차이 (%) ² [95% CI]	-14.8 [-16.0; -13.5]*	-
베이스라인 대비 변화 (kg)	-7.1	6.1
위약과의 차이 (kg) ² [95% CI]	-13.2 [-14.3; -12.0]	-
허리둘레 (cm)		
베이스라인	105.5	104.7
베이스라인 대비 변화 ¹	-6.4	3.3
위약과의 차이 ² [95% CI]	-9.7 [-10.9; -8.5]*	-
수축기 혈압 (mmHg)		
베이스라인 ¹	121	121
베이스라인 대비 변화 ^{1,2}	0.5	4.4
위약과의 차이 ² [95% CI]	-3.9 [-5.8; -2.0]*	

* 우월성을 위한 $p < 0.0001$ (양측 비보정)

¹ 베이스라인 = 제20주

² 무작위 치료의 중단이나 다른 항비만 약물 개시 또는 비만 수술과 관계없이 모든 자료를 근거로 다중 대체법을 이용한 ANCOVA 모델을 사용하여 추정.

³ 시험 기간 동안, 이 약 2.4 mg 및 위약에 무작위 배정된 환자 중 각각 5.8% 및 11.6%가 무작위 배정된 치료를 영구 중단했다. 모든 무작위 배정 환자가 치료를 유지했고 추가 항비만 요법을 받지 않았다고 가정할 때, 첫 중단까지의 모든 관찰을 포함하여 반복 측정 혼합 모델을 기반으로 체중에 대해 무작위 배정에서 68주차까지 추정된 변화는 이 약 2.4 mg 및 위약에 대해 각각 -8.1% 및 -6.5%였다.



각 예정된 방문을 완료한 환자에 대해 관찰된 값 및 회수 중도탈락자로부터의 다중 대체 (RD-MI) 추정값

그림 3. STEP 4: 0주차부터 68주차까지 체중의 평균 변화 (%)

STEP 5: 체중 관리 2년 자료

104주 이중 눈가림 시험에서, 비만 (BMI 30 kg/m^2 이상) 또는 과체중 (BMI 27 kg/m^2 이상 30 kg/m^2 미만) 이면서 한가지 이상의 체중 관련 동반질환이 있는 환자 304명이 이 약 또는 위약에 무작위 배정되었다. 모든 환자가 시험 기간 전반에 걸쳐 칼로리 저감 식이요법을 했고 신체 활동을 늘렸다. 베이스라인에서 환자의 평균

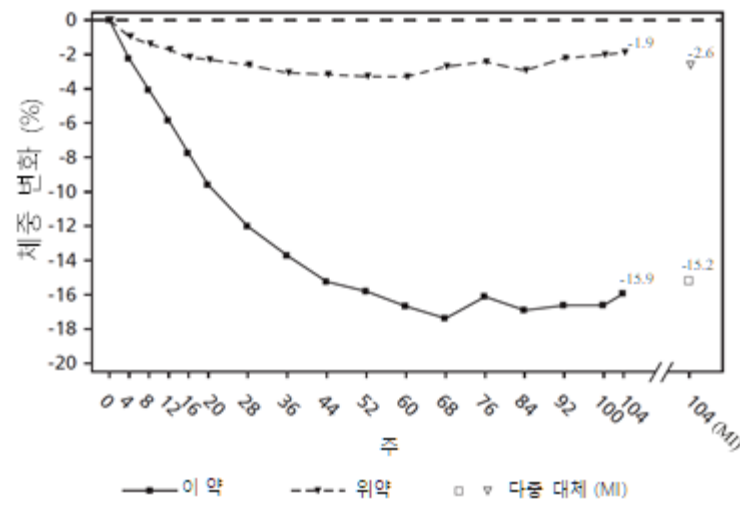
BMI는 38.5 kg/m^2 였고, 평균 체중은 106.0 kg 였다.

104주 동안 이 약을 투여한 경우 위약에 비해 우월하고 임상적으로 유의미한 체중 감소가 나타났다. 이 약 투여 시 베이스라인으로부터 68주차까지 평균 체중이 감소했고 이후에는 정체기에 도달했다. 위약 투여 시, 평균 체중이 덜 감소했고, 약 20주간의 투여 후 정체기에 도달했다 (표 9 및 그림 4). 이 약을 투여한 환자들은 -15.2%의 평균 체중 변화를 달성했으며, 이러한 환자들 중 74.7%는 5% 이상, 59.2%는 10% 이상, 49.7%는 15% 이상의 체중 감소를 달성했다. 베이스라인에서 당뇨병 전단계인 환자 중, 이 약 및 위약으로 치료한 경우 치료 종료 시 각각 80%와 37%가 정상 혈당 상태를 달성했다.

표 9. STEP 5: 104주차에서의 결과

	이 약	위약
전체 분석군 (N)	152	152
체중		
베이스라인 (kg)	105.6	106.5
베이스라인 대비 변화 (%) ^{1, 2}	-15.2	-2.6
위약과의 차이 (%) ¹ [95% CI]	-12.6 [-15.3; -9.8]*	-
베이스라인 대비 변화 (kg)	-16.1	-3.2
위약과의 차이 (kg) ¹ [95% CI]	-12.9 [-16.1; -9.8]	-
5% 이상 체중 감소를 달성한 환자 (%) ³	74.7*	37.3
10% 이상 체중 감소를 달성한 환자 (%) ³	59.2*	16.8
15% 이상 체중 감소를 달성한 환자 (%) ³	49.7*	9.2
허리둘레 (cm)		
베이스라인	115.8	115.7
베이스라인 대비 변화 ¹	-14.4	-5.2
위약과의 차이 ¹ [95% CI]	-9.2 [-12.2; -6.2]*	-
수축기 혈압 (mmHg)		
베이스라인	126	125
베이스라인 대비 변화 ¹	-5.7	-1.6
위약과의 차이 ¹ [95% CI]	-4.2 [-7.3; -1.0]*	-
* 우월성을 위한 $p < 0.0001$ (양측 비보정).		

- ¹ 무작위 치료의 중단이나 다른 항비만 약물 개시 또는 비만 수술과 관계없이 모든 자료를 근거로 다중 대체법을 이용한 ANCOVA 모델을 사용하여 추정.
- ² 시험 기간 동안, 이 약 2.4 mg 및 위약에 무작위 배정된 환자 중 각각 13.2% 및 27.0%가 무작위 배정된 치료를 영구 중단했다. 모든 무작위 배정 환자가 치료를 유지했고 추가적인 항비만 요법을 받지 않았다고 가정할 때, 첫 중단까지의 모든 관찰을 포함하여 반복 측정 혼합 모델을 기반으로 체중에 대해 무작위 배정에서 104주차까지 추정된 변화는 이 약 및 위약에 대해 각각 -16.7% 및 -0.6%였다.
- ³ 일차 분석과 동일한 대체 절차를 기반으로 이항 회귀 분석 모델에서 추정.



각 예정된 방문을 완료한 환자에 대해 관찰된 값 및 회수 중도탈락자로부터의 다중 대체 (RD-MI) 추정값

그림 4. STEP 5: 0주차부터 104주차까지의 평균 체중 변화 (%)

체성분에 미치는 영향

STEP 1 (N = 140)의 하위연구에서, 체성분은 이중 에너지 X-선 흡수계측법 (DEXA)을 사용하여 측정했다. DEXA 평가 결과, 이 약으로 치료할 때 제지방량에서보다 체지방량에서 더 큰 감소를 동반하여 68주 후 위약 대비 체성분이 개선된 것으로 나타났다. 또한 총 지방량의 감소는 내장 지방의 감소를 동반했다. 이러한 결과는 총 체중 감소의 대부분이 내장 지방을 포함한 지방 조직 감소에 기인했음을 시사한다.

신체 기능의 개선

이 약은 신체 기능 점수에서 약간의 개선을 나타냈다. 신체 기능은 일반 건강 관련 삶의 질 설문지인 Short Form-36v2 Health Survey, Acute Version (SF-36) 및 비만 특이 설문지인 Impact of Weight on Quality of Life Lite Clinical Trials Version (IWQOL-Lite-CT) 두 가지를 모두 사용하여 평가했다.

② 청소년에서의 체중 관리

STEP-TEENS: 체중 관리

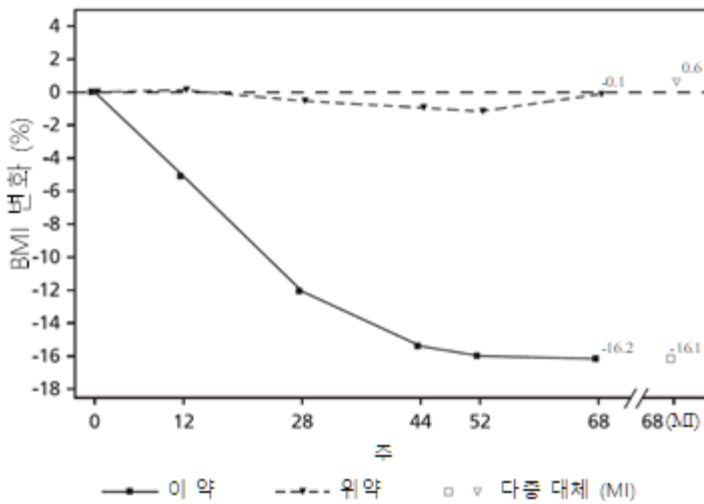
68주 이중 눈가림 시험에서, 비만 또는 과체중이면서 한 가지 이상의 체중 관련 동반질환이 있는 12세 이상 18세 미만 사춘기 청소년 201 명이 이 약 또는 위약에 2:1로 무작위 배정되었다. 모든 환자가 시험 기간 전반에 걸쳐 칼로리 저감 식이요법을 했고 신체 활동을 늘렸다.

치료 종료 시 (68주), 이 약을 투여한 경우 BMI 개선은 위약에 비해 우월하고 임상적으로 유의미했다 (표 10 및 그림 5). 또한 위약 대비 이 약에서 더 높은 비율의 환자가 5% 이상, 10% 이상, 15% 이상의 체중 감소를 달성했다 (표 10).

표 10. STEP-TEENS: 68주차에서의 결과

	이 약	위약

전체 분석군 (N)	134	67
BMI		
베이스라인 (BMI)	37.7	35.7
베이스라인 대비 변화 (%) ^{1,2}	-16.1	0.6
위약과의 차이 (%) ¹ [95% CI]	-16.7 [-20.3; -13.2]*	-
베이스라인 (BMI SDS)	3.4	3.1
베이스라인 대비 BMI SDS 변화 ¹	-1.1	-0.1
위약과의 차이 ¹ [95% CI]	-1.0 [-1.3; -0.8]	-
체중		
베이스라인 (kg)	109.9	102.6
베이스라인 대비 변화 (%) ¹	-14.7	2.8
위약과의 차이 (%) ¹ [95% CI]	-17.4 [-21.1; -13.8]	-
베이스라인 대비 변화 (kg) ¹	-15.3	2.4
위약과의 차이 (kg) ¹ [95% CI]	-17.7 [-21.8; -13.7]	-
5% 이상 체중 감소를 달성한 환자 (%) ³	72.5*	17.7
10% 이상 체중 감소를 달성한 환자 (%) ³	61.8	8.1
15% 이상 체중 감소를 달성한 환자 (%) ³	53.4	4.8
허리 둘레 (cm)		
베이스라인	111.9	107.3
베이스라인 대비 변화 ¹	-12.7	-0.6
위약과의 차이 ¹ [95% CI]	-12.1 [-15.6; -8.7]	-
수축기 혈압 (mmHg)		
베이스라인	120	120
베이스라인 대비 변화 ¹	-2.7	-0.8
위약과의 차이 ¹ [95% CI]	-1.9 [-5.0; 1.1]	-
* 우월성을 위한 p<0.0001 (양측 비보정)		
¹ 무작위 배정된 치료의 중단이나 다른 항비만 약물 개시 또는 비만 수술과 관계없이 모든 자료를 근거로 다중 대체법을 이용한 ANCOVA 모델을 사용하여 추정		
² 시험 기간 동안, 이 약 및 위약에 무작위 배정된 환자 중 각각 10.4% 및 10.4%가 무작위 배정된 치료를 영구 중단했다. 모든 무작위 배정 환자가 치료를 유지했고 추가 항비만 요법을 받지 않았다고 가정할 때, 첫 중단까지의 모든 관찰을 포함하여 반복 측정 혼합 모델을 기반으로, 체중에 대해 무작위 배정에서 68주차까지 추정된 변화는 이 약 2.4 mg 및 위약에 대해 각각 -17.9% 및 -0.6%였다.		
³ 일차 분석과 동일한 대체 절차를 기반으로 이항 회귀 분석 모델에서 추정.		



각 예정된 방문을 완료한 환자에 대해 관찰된 값 및 회수 중도탈락자로부터의 다중 대체 (RD-MI) 추정값

그림 5. STEP TEENS: 베이스라인부터 68주차까지의 평균 BMI 변화 (%)

③ 심혈관 평가

SELECT: 심혈관계 질환이 있고 과체중 또는 비만인 성인 환자에서의 심혈관계 영향 연구

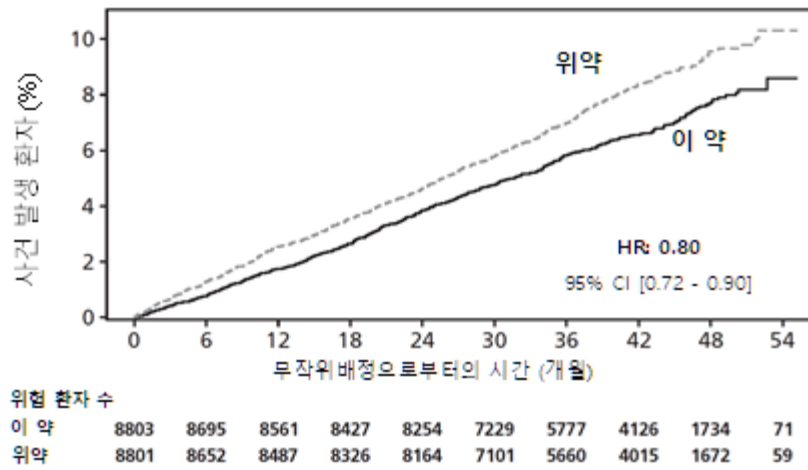
SELECT 시험은 다국가, 다기관, 위약 대조, 이중 눈가림 연구로, 17,604 명의 환자가 개별화된 건강한 생활 방식에 대한 상담 (식이요법 및 신체활동 포함) 및 심혈관계 위험 요인의 관리를 포함하는 현행 표준 요법에 추가 적으로 이 약 또는 위약을 투여하도록 무작위 배정되었다. 총 96.9%의 환자가 임상시험을 완료하였으며, 생존 여부 (vital status)는 99.4%의 환자에서 확인되었다. 추적관찰 기간의 중앙값은 41.8 개월이었다.

모든 환자는 45세 이상으로, 초기 BMI가 27 kg/m^2 이상이면서 확진된 심혈관계 질환 (심근경색 과거력, 뇌졸 중 과거력 또는 증상성 말초 동맥 질환)을 가지고 있었다. 제1형 또는 제2형 당뇨 이력이 있는 환자들은 제외되 었다. 환자들이 확진된 심혈관계 질환에 대한 현행 표준 요법에 따라 치료받을 수 있도록, 시험자의 재량에 따 라 동반되는 심혈관 치료법이 조정될 수 있었다.

베이스라인에서, 평균 연령은 62세 (범위: 45-93)였고, 평균 체중은 97 kg, 평균 BMI는 33 kg/m^2 였다. 베이스라인에서 심근 경색 과거력, 뇌졸중 과거력 및 말초 동맥 질환은 무작위 배정된 대상자의 각 76%, 23% 및 9%에서 보고되었다. 심부전은 24%의 환자에서 보고되었다. 10%의 환자가 중등증 신부전 ($\text{eGFR } 30\text{-}<60 \text{ mL/min/1.73m}^2$), 그리고 0.4%는 중증 신부전 ($\text{eGFR } 15\text{-}<30 \text{ mL/min/1.73m}^2$)을 가지고 있었다.

일차 평가변수는 무작위 배정으로부터 심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중을 포함하 는 세 구성요소의 복합 결과인 MACE (major adverse cardiovascular event, 주요 심혈관계 사건)가 최초 발 생하기까지의 시간이었다.

이 약은 주요 심혈관계 사건 (MACE)의 최초 발생을 유의하게 감소시켰다. 추정 위험비 (95% CI)는 0.80 (0.72, 0.90)이었다 (그림 6 및 표 11).



HR: Hazard ratio; CI: confidence interval

그림 6. 누적 발생률 함수: SELECT 시험에서 MACE의 최초 발생까지의 시간

SELECT 시험에서 일차 복합 평가변수, 구성요소 및 다른 관련 변수에 대한 치료 효과는 표 11과 같다.

표 11. SELECT 시험에서 MACE 및 기타 사건들에 대한 치료 효과

	사건 발생 환자 n (%)		
	이 약 N = 8,803	위약 N = 8,801	위험비 (95% CI)
일차 복합 평가변수			
심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중 의 복합변수 ¹	569 (6.5%)	701 (8.0%)	0.80 (0.72; 0.90)* ²
주요 이차 평가변수			
심혈관계 질환 사망 ³	223 (2.5%)	262 (3.0%)	0.85 (0.71; 1.01) ⁴
모든 원인에 의한 사망 ⁴	375 (4.3%)	458 (5.2%)	0.81 (0.71; 0.93)
기타 이차 평가변수			
치명적 또는 비치명적 심근경색 ⁵	243 (2.8%)	334 (3.8%)	0.72 (0.61; 0.85)

치명적 또는 비치명적 뇌졸중 ⁵	160 (1.8%)	178 (2.0%)	0.89 (0.72; 1.11)
* p<0.001, 단측 p값			
¹ 일차 평가변수			
² 우도비 순서를 사용하여 집단 축차 설계에 대해 조정됨			
³ 심혈관계 질환 사망은 검정 계층에서 첫번째 확증적 이차 평가변수였으며, 우월성은 확인되지 않았음.			
⁴ 확증적 이차 평가변수. 사전에 정의된 계층 검정에서 통계적으로 유의하지 않음			
⁵ 1종 오류를 통제하기 위해 사전에 정의된 계층 검정에 포함되지 않음. NOTE: 최초 사건 발생까지의 시간은 치료를 요인으로 하는 콕스 비례위험모형을 이용하여 분석되었다. 여러 사건을 경험한 환자의 경우, 최초로 발생한 사건만 복합 평가변수에 기여하였다.			

이 약에 의한 MACE의 감소는 연령, 성별, 인종, 민족, 베이스라인 BMI, 또는 신장 기능 이상 수준의 영향을 받지 않았다.

4) 비임상 정보

통상적인 안전성 약리학, 반복 투여 독성 또는 유전 독성 시험에 근거할 때, 비임상 시험결과는 인체에서 특별한 위험을 시사하지 않았다.

설치류에서 관찰된 비치명적 갑상선 C-세포 종양은 GLP-1 수용체 효능제에 대한 계열 영향 (class effect)이다. 랫드와 생쥐를 대상으로 한 2년 발암성 시험에서, 이 약은 임상적으로 관련 있는 노출 시 갑상선 C-세포 종양을 유발하였다. 치료와 관련된 다른 종양은 관찰되지 않았다. 설치류 C-세포 종양은 설치류가 특히 민감한 비-유전 독성의 특이적 GLP-1 수용체 매개 기전으로 유발된다. 인체에서의 관련성은 낮은 것으로 판단되지만, 완전히 배제할 수는 없다.

랫드를 대상으로 한 생식능력 시험에서, 이 약은 짝짓기 성공율이나 수컷 생식능력에 영향을 미치지 않았다. 암컷 랫드에서, 모체 체중 감소와 관련된 용량에서 발정기 기간 증가와 약간의 황체 (배란) 감소가 관찰되었다.

랫드를 대상으로 한 배아-태아 발달 시험에서, 이 약은 임상적으로 관련 있는 노출 하에서 배아 독성을 일으켰다. 이 약은 현저한 모체 체중 감소 및 배아 생존과 성장의 감소를 야기하였다. 태아의 경우, 장골, 늑골, 척추, 꼬리, 혈관 및 뇌실에 대한 영향을 포함한 주요 골격 및 내장 기형이 관찰되었다. 기계적 평가 상, 랫드 난황낭 전반에 걸쳐 배아까지의 영양분 공급의 GLP-1 수용체 매개 손상이 배아 독성과 관련되어 있음을 확인하였다. 난황낭 해부학 및 기능에 있어 종 간 차이로 인해, 그리고 비-인간 영장류의 난황낭에서 GLP-1 수용체 발현 부족으로 인해, 이러한 기전은 인간과의 관련성이 없는 것으로 판단된다.

토끼 및 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 발달 독성 시험에서, 임상적으로 관련 있는 노출 시 유산 증가 및 약간의 태아 이상 발생률 증가가 관찰되었다. 이 결과는 최대 16%까지 현저한 모체 체중 감소와 일치하였다. 이러한 효과는 직접적인 GLP-1 효과로서 어미의 식품 섭취 감소와 관련이 있는지는 알려져 있지 않다.

사이노몰거스 원숭이를 대상으로 출생 후 성장 및 발달을 평가하였다. 영아는 분만 시 약간 더 작았지만 수유기 동안 회복되었다.

청소년기 랫드에서, 이 약은 수컷과 암컷 모두에서 성적 성숙을 지연시켰다. 이러한 지연은 각 성별의 생식 능력 또는 암컷의 임신 유지 능력에 영향을 미치지 않았다.